

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 466

REQUERENTE: GRÜNENTHAL GMBH, alemã, com sede em Steinfeldstrasse 2, 5190 Stolberg, Alemanha

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de fenilacetilenos substituídos"

INVENTORES: Oswald Zimmer, Werner Vollenberg, Ulrich Seipp, Werner Englberger, Michael Haurand, Brigitte Johanna Bosman e Johannes Schneider

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

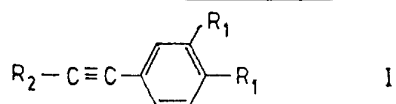
Alemanha em 26 de Julho de 1990 sob o nº P 40 23 742.7

PATENTE N° 98 466

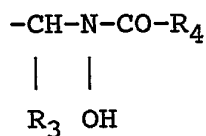
"Processo de preparação de fenilacetilenos substituídos"

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de fenilacetilenos substituídos que actuam como inibidores específicos da 5-lipoxigenase e que podem ser utilizados, especialmente, em preparados farmacêuticos para a terapia de estados patológicos nos quais estão envolvidos, como mediadores, os leucotrienos; têm a fórmula geral

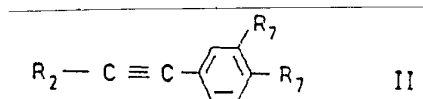


na qual um dos radicais R_1 significa um átomo de hidrogénio e o outro o grupo representado pela fórmula



na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio, um radical metilo ou etilo, e R_4 um radical metilo ou um grupo amino, e onde R_2 representa um radical, aromático com um ou dois núcleos ou heterocíclico contendo enxofre, azoto ou oxigénio, eventualmente substituído.

A preparação destes compostos, de acordo com o invento, pode ser realizada por transformação de um composto de fórmula



na qual R_2 têm o mesmo significado que se indicou acima e onde um dos radicais R_7 significa hidrogénio e o outro o grupo representado pela fórmula $-CO-R_3$,

72 737

G 2001-9

-2-

por meio de hidroxilamina, na oxima, redução desta ao respectivo composto de hidroxilamina substituído, e, finalmente, introdução neste do grupo representado pela fórmula $-COR_4$.

MEMÓRIA DESCRITIVA

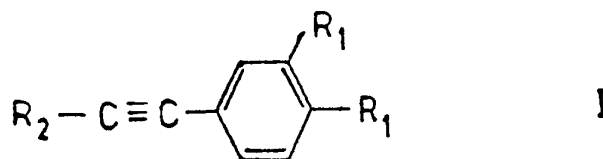
Os ácidos gordos poli-insaturados de cadeia longa como, por exemplo, o ácido araquidónico servem, no metabolismo do Homem e de mamíferos, de substratos para a formação catalisada por enzimas de eicosanóides de importância fisiológica como, por exemplo, prostaglandinas e leucotrienos, uma classe de substâncias que se conhece também com o nome de substância reactiva lenta de Anafilaxia ("Slow reacting Substance of Anaphylaxis") (SRS-A). A formação das prostaglandinas é catalisada, neste caso, pela ciclo-oxigenase (designada também como "prostaglandina-sintetase"), e a formação de leucotrienos, por 5-lipoxigenases.

As prostaglandinas provocam no organismo uma série de efeitos desejáveis, no entanto sabe-se que os leucotrienos, ou a SRS-A são os responsáveis pelo desenvolvimento de reacções alérgicas que vão até ao choque anafilático, bronco-constricção, inflamações, asma e uma multitude de outros efeitos não desejáveis. Por isso seria desejável poder dispor de compostos química e metabolicamente estáveis que não influenciassem a formação de prostaglandinas no organismo, inibindo ao mesmo tempo, e de modo tão selectivo ou específico quanto possível, a 5-lipoxigenase, e impedindo, desta maneira, a formação dos leucotrienos não desejados.

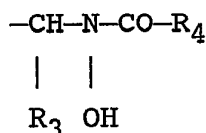
Verificou-se recentemente que determinados fenilacetilenos substituídos, tratando-se de compostos química e metabolicamente estáveis (ao serem aplicados em terapia), possuem um efeito de inibição específica em relação à 5-lipoxigenase e são próprios, particularmente, para serem aplicados como antiasmáticos assim como contra o choque anafilático.

Esses novos fenilacetilenos substituídos correspondem à fórmula geral

(segue fórmula)



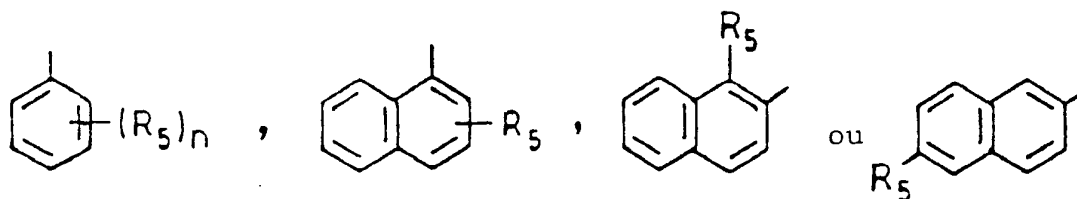
na qual um dos radicais R_1 significa um átomo de hidrogénio e o outro o grupo de fórmula



na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio, um radical metilo ou etilo e R_4 um radical metilo ou um grupo amino.

Na fórmula I, R_2 representa

a) um radical aromático com um ou dois anéis escolhidos de entre o grupo com as fórmulas



onde R_5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo benziloxi, um grupo alquilo, alcoxi ou alquilmercaptano, linear ou ramificado, com 1 a 4 átomos de carbono, um átomo de flúor ou de cloro ou o grupo trifluorometilo, sendo n um número inteiro de 1 a 3, ou

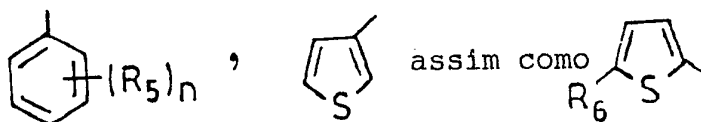
b) um radical heterocíclico com um ou dois anéis, contendo enxofre, azoto ou oxigénio, escolhido de entre o grupo com as fórmulas



onde R_6 significa um átomo de hidrogénio ou de cloro ou um grupo metilo.

Sobretudo, no caso do radical R_3 não ser hidrogénio, forma-se, no átomo de carbono que tem este radical, um centro de assimetria. Pode originar-se um centro deste tipo (eventualmente em conjunto como o acima mencionado) também no caso de R_5 representar um radical 1-metil-propilo (ou um radical sec-butilo). Nestes casos, faz parte do presente invento não só a produção das misturas enantioméricas como também a dos estereoisómeros e, sobretudo no caso de haver apenas um único centro de assimetria, a produção dos compostos racémicos assim como das formas opticamente activas dos compostos de fórmula I.

Em compostos preferidos de fórmula I, R_2 representa um dos grupos seguintes:



nas quais R_5 , R_6 e n têm o mesmo significado que anteriormente e onde R_5 representa, preferivelmente, metoxi.

Deste grupo de compostos de fórmula I preferidos, que são obtidos de acordo com o presente invento, preferem-se por sua vez, os compostos em que R_5 representa um grupo metoxi na posição 3 e/ou 4 ou um átomo de flúor ou de cloro na posição 4, em relação ao grupo acetilénico, sendo, portanto, n o número 1 ou 2 ou representando R_6 um átomo de hidrogénio.

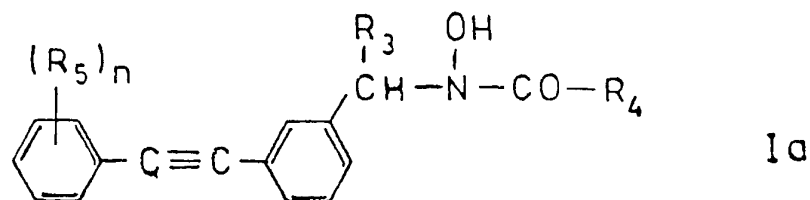
No caso de R_2 representar um radical de piridina ou quinoleína, este tem o grupo acetilénico, de preferência, em posição 3.

Um significado preferido para R_3 é o grupo metilo.

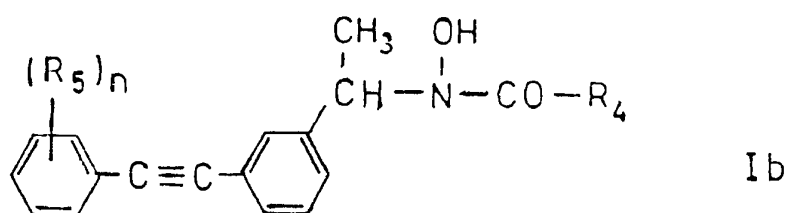
No que diz respeito à posição preferida no anel de fenilo, do radical R_1 , sendo este diferente de hidrogénio, pode dizer-se o seguinte:

No caso de R_2 representar um radical aromático com um ou

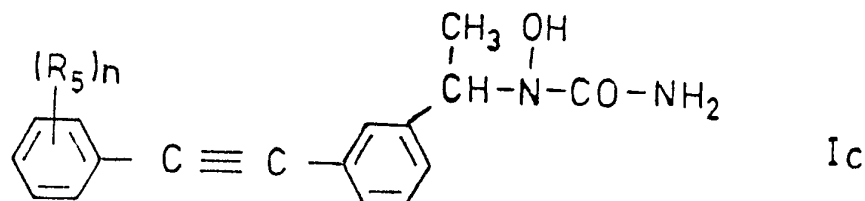
dois anéis, eventualmente substituído da maneira acima definida, de preferência um radical fenilo substituído com um a três R_5 , então o radical R_1 está ligado, de preferência, na posição 3, em relação ao grupo acetilénico. Os compostos preferidos deste tipo correspondem então às fórmulas



ou

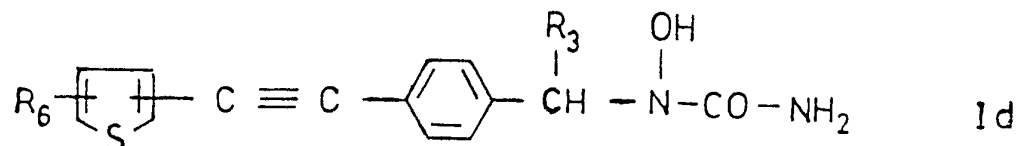


Sobretudo na fórmula Ib, R_4 representa, de preferência, o grupo amino:



Nestas fórmulas, R_3 , R_5 e n têm os mesmos significados que anteriormente.

No entanto, no caso de R_2 representar um radical tienilo eventualmente substituído com R_6 , o radical R_1 está ligado, de preferência, na posição 4 em relação ao grupo acetilénico, representando R_4 , ao mesmo tempo, de preferência, o grupo amino. Estes compostos preferidos correspondem então à fórmula



na qual R_3 e R_6 têm os mesmos significados que anteriormente.

Como já se referiu no início, os compostos de acordo com a fórmula I possuem um efeito inibidor específico em relação à 5-lipoxigenase, o que foi verificado, entre outros, através de experiências in vitro.

Para determinar a inibição a 5-lipoxigenase, foram cultivados in vitro leucócitos leucémicos e, basófilos de ratazana células RBL 1), separados do meio nutritivo por centrifugação, lavados com tampão (fosfato de potássio 50 mM, pH 7,4) e ajustados, a seguir, a um número de células de 1×10^7 células por ml. Pré-incubou-se à temperatura ambiente, durante 3 minutos, 1 ml desta suspensão de células, respectivamente, com indometacina 10 μ M, CaCl_2 2 mM e com a substância a ensaiar em concentrações de 0,1 μ M a 100 μ M, ou com preparações de controlo com solvente e, a seguir, incubou-se durante 10 minutos com ácido araquidónico 20 μ M marcado radioactivamente e com ionóforo de cálcio A 23187 20 μ M. Após a paragem da reacção, pela adição de 20 μ l de ácido acético glacial, os produtos de reacção foram extractados por meio de acetato de etilo e separados, com uma mistura de solventes própria para produtos de lipoxigenase, através de cromatografia em camada fina (Jakschik et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 102, 624 (1981)).

A distribuição da radioactividade dos diferentes produtos metabólicos do ácido araquidónico foi medida por meio de um analisador linear TLC. A partir das razões percentuais dos produtos da 5-lipoxigenase formados (5-HETE, isómeros de LTB_4) nos ensaios de controlo (com ausência de substâncias a ensaiar), e das várias concentrações dos compostos de acordo com a fórmula I aplicadas, foram determinados através de gráficos semilogarítmicos "valores de IC_{50} " (isto é, as concentrações que têm o efeito de uma inibição de 50% da 5-lipoxigenase). Para fins de normalização, estes valores foram relacionados com os valores de IC_{50} obtidos para a substância padrão ácido nor-di-hidroguaiaretina, os quais foram determinados no mesmo teste. Estes "valores de IC_{50} (A)" padrão estão indicados na tabela 1.

A influência dos compostos de acordo com a fórmula I na actividade de ciclo-oxigenase foi ensaiada por meio de microssomas de vesículas espermáticas de carneiro suspensos em tampão (fosfato de potássio 50 mM, pH 7,0), através de incubação com substância a ensaiar ou com solvente (como controlo) e ácido araquidónico marcado radioactivamente. Os "valores de IC₅₀ (B)", referentes à inibição de ciclo-oxigenase, foram determinados através de cromatografia em camada fina e do analisador linear TLC.

Deste modo foram obtidos, por exemplo, para os produtos dos exemplos mencionados na tabela seguinte, os valores de IC₅₀ indicados, a partir dos quais foi calculado o quociente $\frac{IC_{50} (B)}{IC_{50} (A)}$

Tabela 1

Exemplo	IC ₅₀ [μM] para a inibição da 5-lipoxigenase (A) ciclo-oxigenase (B)		Quociente
1	0,67	> 500	> 746
5a	0,29	440	1517
5b	0,28	>500	>1786
5c	0,58	>500	> 862
7	0,65	>500	> 769
9	0,15	100	667
10b	0,69	>500	> 725
10c	0,27	>500	>1852
10d	0,55	500	> 909
10g	0,32	270	844
10m	0,26	>500	>1923
10n	0,18	>500	>2778
11	0,67	>500	> 746
15	0,41	500	1220
16b	0,29	500	1724
16d	0,37	500	1351
16f	0,41	500	1220

Desta Tabela 1 resulta que os valores de IC_{50} indicados, referentes à inibição de ciclo-oxigenase, são frequentemente mais do que 1000 vezes superiores aos valores referentes à inibição de 5-lipoxigenase, o que quer dizer que as substâncias a ensaiar provocam, muito especificamente, apenas a inibição da actividade da 5-lipoxigenase.

Para a caracterização da disponibilidade in vivo dos compostos de acordo com a fórmula I (após aplicação oral), na qualidade de inibidores de 5-lipoxigenase, foi utilizado um modelo de ensaio descrito por Tateson et al., Brit. J-Pharmacol., 94, 528 (1988). Para este fim, foram administrados a ratazanas macho (da estirpe Wistar), sob forma peroral, compostos de acordo com a fórmula I. Retirou-se aos animais sangue completo, com adição de heparina como anticoagulante, 1 hora depois de cada respectiva aplicação dessas substâncias, após uma narcose letal com CO_2 . Incubaram-se alíquotas do sangue completo em banho-maria a $37^\circ C$, durante 30 minutos, com o ionóforo de cálcio A 23187, numa concentração final de $15 \mu g/ml$. A seguir, as preparações de incubação foram centrifugadas e foi determinado, em alíquotas do plasma isento de células, o teor em LTB_4 imunorreactivo ($iLTB_4$), através de radio-imunoensaio "RIA" ($^3H-LTH_4$ -RIA, da empresa Amersham). O teor em $iLTB_4$ de cada amostra foi calculado através de um gráfico padrão elaborado com plasma diluído de ratazana, com concentrações padrão de LTB_4 , e indicado em ng de $iLTB_4/ml$ de plasma de ratazana. Paralelamente aos animais que tinham sido tratados com as substâncias a ensaiar de acordo com a fórmula I, foi também estabelecido um grupo de controlo, constituído por animais tratados, sob forma peroral, com a solução do veículo, e o seu sangue foi examinado. O valor médio dos teores de $iLTB_4$ no plasma das ratazanas destes grupos de controlo serviu como valor 100% da actividade normal da 5-lipoxigenase. A respectiva inibição percentual da síntese de LTB_4 ex vivo, após uma aplicação oral das substâncias a ensaiar, foi calculada de maneira seguinte: 100 menos 100 vezes o quociente do valor médio dos teores de $iLTB_4$ em ng de $iLTB_4/ml$ do grupo de substâncias a ensaiar e do valor médio dos teores de $iLTB_4$ em ng de $iLTB_4/ml$ do respectivo grupo de controlo. Na

aplicação peroral de uma dose de 21,5 mg/kg, obtêm-se assim, para os compostos de acordo com a fórmula I indicados, os seguintes valores de inibição listados na tabela 2:

Tabela 2

<u>Exemplo</u>	<u>valor de inibi-</u> <u>ção em %</u>	<u>Exemplo</u>	<u>valor de inibi-</u> <u>ção em %</u>
2a	76 %	10d	99 %
5a	75 %	10e	81 %
5C	88 %	11	76 %
5e	82 %	12	87 %
7	90 %	15	77 %
8b	99 %	16b	91 %
10b	86 %	16f	97 %

Neste ensaio, o produto do exemplo 9 provocou uma inibição de 86 % da síntese de LTB₄ ex vivo a uma dose de 10 mg/kg.

Como modelo de ensaio para a determinação dos efeitos das substâncias a ensaiar relativamente ao choque séptico, pode utilizar-se a hepatite induzida no rato por endotoxina/galactosamina. Neste caso, induz-se em ratos acordados, através de injeção intravenosa de 300 µg/kg de endotoxina (LPS de S. abortus equi), juntamente com 700 mg/kg de galactosamina, uma hepatite que é comprovada 8 horas após a aplicação da endotoxina, pelo aumento de enzimas específicas do fígado (glutamato-piruvato-transaminase, GPT; sorbitol-desidrogenase, SDH). A aplicação intraperitoneal de inibidores da 5-lipoxigenase, 30 minutos antes, ao mesmo tempo, assim como 2, 4 e 6 horas após a injeção da endotoxina, inibe o aumento das actividades destas enzimas no soro, aumento esse provocado pela hepatite. Após a aplicação de 5 vezes 10 mg/kg de compostos de acordo com a fórmula I, foram obtidos os seguintes valores de inibição do aumento das enzimas GPT e SDH (em relação ao valor 100 % do aumento enzimático em cobaias de controlo):



Tabela 3

Exemplo	Inibição do aumento de	
	GPT	SDH
1	47	58
4	87	81
9	94	90

O efeito antiasmático dos compostos de acordo com a fórmula I foi examinado em cobaias narcotizadas e submetidas a respiração artificial. Para provocar uma reacção asmática, as cobaias foram sensibilizadas passivamente por meio de soro antiovalbumina (0,3 ml sob forma intraperitoneal), e 48 horas mais tarde, a reacção asmática foi provocada pela aplicação intravenosa de 0,2 mg/kg de ovalbumina. A constrição bronquial, que se deu logo a seguir, foi medida de acordo com o método Konzett-Rössler, por meio do aumento do "overflow", durante um período de tempo de 10 minutos. Os efeitos provocados por histamina, serotonina e os contra-efeitos simpáticos, foram eliminados através de um pré-tratamento intravenoso das cobaias com 2,15 mg/kg de mepiramina, 46,4 mg/kg de propanolol, 4,64 mg/kg de atropina e 1 mg/kg de metilsergido, 5 minutos antes da aplicação da ovalbumina.

Com uma aplicação oral de 100 mg/kg resultou, desta maneira, uma inibição de 54 % da constrição bronquial no que se refere ao produto do exemplo 5a, e de 67 % em relação ao produto do exemplo 9.

Os compostos de fórmula I, que podem ser produzidos de acordo com o invento, possuem portanto, devido à sua inibição selectiva da 5-lipoxigenase e, em consequência disso, devido à formação de produtos metabólicos do ácido araquidónico como, por exemplo, o ácido 5-hidroxi-peroxi-eicosatetraénico (5-HPETE), o ácido 5-hidroxi-eicosatetraénico (5-HETE) ou SRS-A, numerosas propriedades fisiológicas preciosas como, por exemplo, efeitos antianafilácticos, antiasmáticos, antialérgicos, assim como antiflogísticos, redutores da tensão arterial e promotores da

circulação sanguínea (circulação coronária e cerebral), diminuição da agregação de leucócitos ou da formação de trombos de leucócitos etc. Dado que os compostos da fórmula I que podem ser obtidos de acordo com o invento, são química e metabolicamente estáveis relativamente a uma aplicação terapêutica, e têm capacidade de serem armazenados, eles são próprios para serem aplicados como medicamentos, por exemplo como antialérgicos, antianafilácticos, antiflogísticos, antiasmáticos, anti-hipertensivos, como remédios antitrombóticos, remédios para a profilaxia ou terapia do enfarte cardíaco isquémico, de perturbações das artérias coronárias e/ou cerebrais etc.

Os novos fenilacetilenos substituídos, de acordo com a fórmula I, possuem apenas uma toxicidade reduzida, a qual se faz notar somente em dosagens muito mais elevadas do que as que terão que ser aplicadas na terapia ou profilaxia. Por isso, podem ser administrados para estes fins, em preparações farmacêuticas apropriadas, ao Homem ou a animais. A quantidade de substância activa a ser administrada ao paciente varia, nestes casos, em função, por exemplo, do peso do paciente, da via de aplicação, da indicação e da gravidade da doença. Tendo em conta estes factores, o teor em substância activa atinge para cada dosagem individual, em geral, cerca de 0,01 - 50 mg: 0,01 a 10 mg em formas de preparação para a aplicação parenteral e cerca de 0,1 a 50 mg em preparações para aplicação oral ou rectal.

Os medicamentos para aplicação parenteral podem ser não só soluções, como também suspensões, mas interessam também preparações secas, facilmente reconstituíveis.

Formas de aplicação muito apropriadas são também pulverizadores para aplicação intranasal ou oral, ou então para a administração das substâncias através dos brônquios.

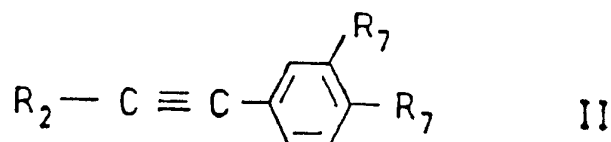
Para muitas aplicações profilácticas ou terapêuticas interessam também preparações convenientes para aplicação oral dos compostos de acordo com a fórmula I como, por exemplo, comprimidos, drageias, cápsulas, granulados, gotas e xaropes, mas também

supositórios assim como preparações para aplicação percutânea (como, por exemplo, pensos ou semelhantes, que contêm as substâncias activas num depósito, dissolvidas, eventualmente com adição de agentes promotores da penetração na pele). Estas preparações para aplicação oral, rectal ou percutânea são produzidas, de preferência, de modo a que a libertação da substância activa seja retardada, para que seja garantido um fornecimento constante da substância activa ao paciente, ao longo de um período de tempo mais prolongado (por exemplo, 24 horas).

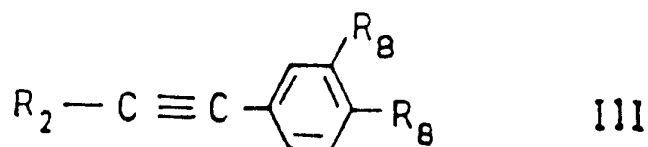
Todas as formas de preparações farmacêuticas acima mencionadas são em princípio conhecidas, e dado que os compostos da fórmula I, que podem ser obtidos de acordo com o invento, são quimicamente estáveis, a sua transformação nestas preparações não cria nenhum problema para o perito. É evidente que é preciso proceder com o cuidado habitual, no fabrico destes medicamentos, no que diz respeito à escolha das substâncias auxiliares como, por exemplo, veículos, corantes, substâncias para correcção do sabor, agentes aglutinantes, agentes desintegrantes comprimidos etc., e sobretudo no fabrico de preparações para aplicação parenteral, é preciso dar atenção à esterilidade e - no caso de estarem presentes sob a forma de líquidos - à isotonicidade.

A preparação de acordo com o invento dos compostos de fórmula I realiza-se por transformação de

i) um composto de fórmula



na qual R_2 tem o mesmo significado que anteriormente e um dos radicais R_7 significa hidrogénio e o outro o grupo de fórmula $-\text{CO}-R_3$, onde R_3 tem o significado definido anteriormente, com hidroxilamina, ou com um dos seus sais, na oxima, e por redução desta a um composto da fórmula



na qual um dos radicais R_8 representa hidrogénio e o outro o grupo de fórmula $-\text{CH}(R_3)-\text{NH}-\text{OH}$.

Esta transformação é realizada de maneira em princípio conhecida, por exemplo em solução alcoólica ou alcoólica-aquosa, em presença de bases como, por exemplo, piridina, carbonato de potássio ou acetato de sódio, a temperaturas de, por exemplo, 20 - 60°C.

A redução realiza-se por meio de hidretos de boro, de preferência cianoboro-hidreto de sódio, em ácido acético ou em ácido clorídrico etanólico, a temperaturas entre, por exemplo, 20°C e 60°C, ou em solução alcoólica com complexos de borano-amina, por exemplo o complexo de borano-piridina, ou com o complexo de borano-tetra-hidrofurano, sempre em presença de, por exemplo, ácido clorídrico 6N, a temperaturas entre cerca de 0°C e 20°C (ver, entre outros, J. B. Summers et al., J. Med. Chem. 31, 1960 (1988)).

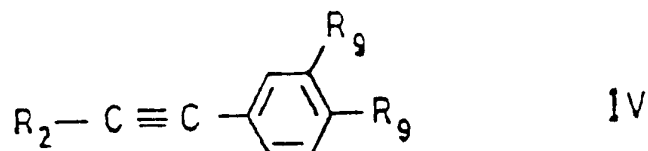
Pela introdução do radical acilo de fórmula $-\text{COR}_4$ obtém-se então, a partir do composto de hidroxilamina da fórmula III, o produto desejado da fórmula I.

Para a preparação de compostos de acordo com a fórmula I com $R_4 = \text{NH}_2$ (N-hidroxi-ureias), aquece-se, em primeiro lugar, o composto da fórmula III com isocianato de trimetilsililo em solventes inertes, de preferência éteres cíclicos como, por exemplo, tetra-hidrofurano ou 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20°C e o ponto de ebulição do solvente. O composto desejado de fórmula I com $R_4 = \text{NH}_2$ é obtido através de hidrólise, por exemplo por meio de solução saturada de cloreto de amónio ou de sódio, do produto de adição intermediário.

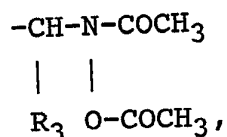
Alternativamente, é também possível obter o mesmo composto,

de maneira em princípio conhecida, pela transformação do composto da fórmula III com cianato de potássio ou de sódio em solução ácida, com fosgênio ou com um éster (alquílico de cadeia curta) ou benzílico de ácido clorofórmico em presença de um agente de neutralização como, por exemplo, carbonato de sódio ou de potássio, com um tratamento subsequentemente com amoníaco ou, por exemplo, com carbonato de amónio.

Para a produção de compostos de acordo com a fórmula I com $R_4 = CH_3$ (ácidos aceto-hidroxâmicos), o composto da fórmula III é transformado, eventualmente sem ser previamente isolado, em primeiro lugar, com um agente de acetilação, de preferência com anidrido acético ou com cloreto de acetilo, em presença de substâncias de neutralização como, por exemplo, piridina ou quinoleína, pelo que se obtém um composto da fórmula



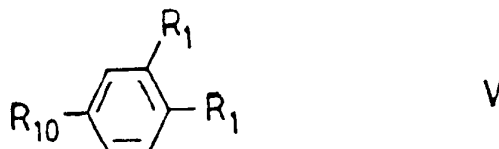
na qual um dos radicais R_9 é um átomo de hidrogénio e o outro representa o grupo de fórmula



composto esse, a partir do qual se separa a seguir o grupo O-acetilo, através de hidrólise básica selectiva em metanol ou em etanol como solventes, a temperaturas entre cerca de 20°C e 60°C, o que dá origem ao composto desejado de acordo com a fórmula I. Nesta hidrólise servem como bases, por exemplo, hidróxido de potássio, de sódio ou de lítio 0,1 a 1 N, ou também carbonato de sódio ou de potássio, que são adicionados, eventualmente, sob a forma de solução aquosa, à solução alcoólica do composto da fórmula IV.

ii) Além disso, é possível obter os compostos de acordo com

a fórmula I, por se fazer reagir um composto de fórmula



na qual R_1 tem o mesmo significado que anteriormente e R_{10} representa um átomo de bromo ou de iodo, com um composto de fórmula

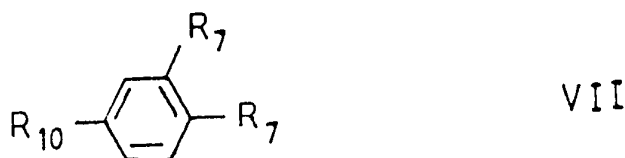


na qual R_2 tem o mesmo significado que anteriormente, em presença de uma amina secundária ou terciária, líquida a cerca de $0^\circ - 80^\circ C$, sobretudo de uma amina di- ou trialquílica com 2 ou 3 átomos de carbono em cada um dos radicais alquilo, pirrolidina ou piperidina, com adição de quantidades catalíticas (isto é, cerca de 0,01 a 5 por cento, por cada mole do composto da fórmula VI aplicado) de um catalisador complexo de paládio, sobretudo cloreto ou acetato de bis-(trifenilfosfina)-paládio(II) ou tetraquis-(trifenilfosfina)-paládio e, eventualmente, com adição de quantidades catalíticas de iodeto de cobre(I), a cerca de $20^\circ C - 80^\circ C$.

A produção dos materiais de partida de fórmula II ou V é feita de maneira em princípio conhecida.

Desta forma, é possível obter os compostos de acordo com a fórmula II com um bom rendimento, por se fazer reagir

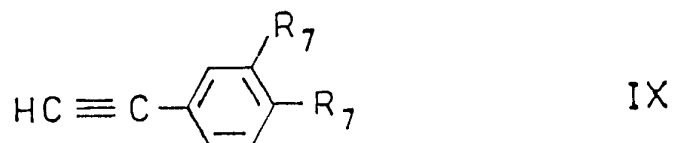
um composto de fórmula VI com um composto de fórmula



na qual R_7 e R_{10} têm os mesmos significados que anteriormente, ou um composto de fórmula



com um composto de fórmula



na qual R_2 , R_7 e R_{10} têm o mesmo significado que anteriormente nas condições mencionadas referentes à transformação dos compostos de acordo com as fórmulas V e VI.

A preparação do composto de partida de fórmula V pode ser realizada, por exemplo, pela transformação de um composto de acordo com a fórmula VII com hidroxilamina ou com um dos seus sais, pela redução subsequente da oxima obtida no respectivo composto de hidroxilamina e pela introdução do radical $-\text{COR}_4$, por analogia com a transformação do composto de acordo com a fórmula II no composto de fórmula I, que foi acima descrita.

Os exemplos seguintes servirão para pormenorizar o processo de acordo com o invento, assim como a obtenção de materiais de partida e de produtos intermediários para a síntese dos compostos de acordo com a fórmula I. Na sua realização, não se ligou importância à obtenção de rendimentos máximos.

Nenhuma das temperaturas foi corrigida.

Os espectros ^1H -RMN foram medidos a 300 MHz, e os dados de desvio químico da ressonância são medidos em ppm.

Se não for indicada outra coisa, o éter de petróleo utilizado nos exemplos é um éter de petróleo com um intervalo de ebulição de $50^\circ - 70^\circ\text{C}$, e o éter utilizado é o éter dietílico.

Como fase estacionária para a cromatografia em coluna foi usada - se não se indicar de outra forma - sílica gel 60 (0,040 - 0,063 mm) da empresa E. Merck, Darmstadt.

Os ensaios cromatográficos em camada fina foram realizados

com "HPTLC Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254" da empresa E. Merck, Darmstadt.

As proporções de mistura dos solventes para todos os ensaios cromatográficos são sempre indicadas em volume/volume.

Exemplo 1

Ácido N-[3-(naft-2-il-etinil)-benzil]aceto-hidroxâmico

a) 3-(naft-2-il-etinil)-benzaldeído

Mistura-se uma solução de 15,3 g de naft-2-il-acetileno e 16,65 g de 3-bromobenzaldeído em 120 ml de trietilamina absoluta com 1,05 g de cloreto de bis-(trifenilfosfina)-paládio(II) e 0,07 g de iodeto de cobre(I), com agitação, sob uma corrente de azoto seco e tendo o banho uma temperatura de 50°C. Agita-se, tendo o banho uma temperatura de 70-80°C, e observa-se a evolução da reacção através de cromatografia em camada fina (éter de petróleo/éter - 5:1). Depois da reacção ter acabado, separa-se da solução o material não dissolvido por filtração, lava-se a solução com acetato de etilo e concentra-se o filtrado por evaporação em vácuo. O resíduo é purificado através de cromatografia em coluna com éter de petróleo/éter (4:1). Obtém-se, desta maneira, 15,1 g (65,5 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de cristais que fundem a 90-92°C.

^1H -RMN (CDCl_3): 7,50 - 7,61 (m, 4H, aromat.);
7,81 - 7,88 (m, 5H, aromat.);
8,08 (s, 2H, aromat.); 10,02 (s, 1H, CHO)

b) 3-(naft-2-il-etinil)-benzaldeído-oxima

Mistura-se uma solução de 15 g do produto obtido no exemplo 1a, em 80 ml de metanol, com uma solução de 6,08 g de hidrocloreto de hidroxilamina e 5,63 g de acetato de sódio em 80 ml de água. Agita-se a mistura, tendo o banho a temperatura de 60°C, sendo o controlo realizado através de cromatografia em camada fina (éter de petróleo/éter - 4:1). Depois da

transformação estar completa, evapora-se o metanol e extracta-se o resíduo aquoso duas vezes com acetato de etilo. Lavam-se os extractos uma vez com água e uma vez com uma solução saturada de cloreto de sódio. Após uma secagem sobre sulfato de sódio e concentração por evaporação em vácuo. Obtêm-se 15,4 g (97,2 % da quantidade teórica) do composto do título, como um pó cor-de-areia (mistura de isómeros). Isómero-E:

^1H -RMN (CDCl_3): 7,34 - 7,43 (m, 1H, aromat.);
7,51 - 7,61 (m, 5H, aromat.); 7,78 - 7,86
(m, 4H, aromat.); 8,07 (s, 1H, aromat.);
8,12 (s, 1H, N=CH)

c) Ácido N-[3-(naft-2-il-etinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Mistura-se uma solução de 15,3 g do produto obtido no exemplo 1b, em 170 ml de ácido acético glacial, em pequenas quantidades, com 4,45 g de cianoboro-hidreto de sódio, com agitação, sob uma corrente de azoto seco e tendo o banho uma temperatura de 50-55°C. Continua a agitar-se durante mais uma hora, deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente, mistura-se com 13,4 ml de anidrido acético e agita-se durante 12 horas. A seguir, concentra-se por evaporação em vácuo e dilui-se o resíduo com água. Extracta-se três vezes com acetato de etilo, lavam-se os extractos duas vezes, respectivamente, com soluções saturadas de bicarbonato de sódio e de cloreto de sódio, e faz-se uma secagem sobre sulfato de sódio. Depois de uma concentração por evaporação, isola-se do resíduo, por cromatografia com éter de petróleo/éter (1:1), o produto intermediário duplamente acetilado. Este é dissolvido em 100 ml de metanol, a solução é misturada com 100 ml de uma solução aquosa de carbonato de sódio a 10 % e a mistura é aquecida, com agitação, durante duas horas, tendo o banho uma temperatura de 60°C. A seguir, é feita uma concentração por evaporação em vácuo, e o resíduo é recristalizado em acetato de etilo/n-hexano. Desta maneira, obtêm-se 11,14 g (62,6 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de cristais incolores que fundem a 144-146°C.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 2,21 (s, 3H, NCOCH_3); 4,81 (s, 2H, NCH_2);
7,34 - 7,36 (m, 2H, aromat.); 7,50 - 7,58
(m, 5H, aromat.); 7,81 - 7,84
(m, 3H, aromat.); 8,05 (s, 1H, aromat.)

Exemplo 2

Aplicando a sequência e as condições das reacções que foram descritas no exemplo 1, obtém-se de maneira análoga:

a) Ácido N-{1-[4-(feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 137 - 138°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,45, 1,48 (d, 3H, NCCH_3);
2,03 (s, 3H, NCOCH_3); 5,58 - 5,72
(m, 1H, NCH); 7,32 - 7,58
(m, 9H, aromat.)

b) Ácido N-[3-(naft-2-il-etinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 98 - 100°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 2,08 (s, 3H, NCOCH_3); 4,75 (s, 2H, NCH_2);
7,32 - 7,74 (m, 7H, aromat.); 7,83, 7,85
(d, 1H, aromat.); 7,95 - 8,05
(m, 2H, aromat.); 8,35, 8,38
(d, 1H, aromat.)

c) Ácido N-{1-[3-(4-trifluorometil-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 97 - 98°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,47, 1,49 (d, 3H, NCCH_3); 2,03
(s, 3H, NCOCH_3); 5,58 - 5,69
(m, 1H, NCH); 7,40 - 7,53
(m, 4H, aromat.); 7,78 (s, 4H, aromat.)

d) Ácido N-{1-[3-(2,4,6-trimetil-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 45 - 47°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,46, 1,49 (d, 3H, NCCH_3);
2,03 (s, 3H, NCOCH_3); 2,27 (s, 3H, CH_3);
2,42 (s, 6H, CH_3); 5,57 - 5,68
(m, 1H, NCH); 6,95 (s, 2H, aromat.);
7,32 - 7,45 (m, 4H, aromat.)

Exemplo 3

Ácido N-[3-(feniletinil)benzil]-aceto-hidroxâmico

a) 3-(feniletinil)-benzaldeído-oxima

Procede-se por analogia com o exemplo 1b, obtendo-se a partir de 16,5 g de 3-(feniletinil)-benzaldeído (CA 109:P 23557v- - 1988), de 8,3 g do hidrocloreto de hidroxilamina e de 8,2 g de acetato de sódio, 16,8 g (94,8 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de um pó amarelado (mistura de isômeros).

b) Ácido N-[3-(feniletinil)benzil]-aceto-hidroxâmico

Por analogia com o exemplo 1c, fazem-se reagir, em primeiro lugar, 11,95 g do produto obtido no exemplo 3a com 5,09 g de cianoboro-hidreto de sódio, e a seguir com 12,8 ml de anidrido acético. A partir do composto intermediário assim obtido, obtêm-se, por analogia com o exemplo 1c, 9,48 g (66,2 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de cristais incolores que fundem a 91 - 92°C.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 2,08 (s, 3H, NCOCH_3); 4,72 (s, 2H, NCH_2);
7,30 - 7,37 (m, 1H, aromat.);
7,40 - 7,48 (m, 6H, aromat.);
7,54 - 7,58 (m, 2H, aromat.)

O produto do exemplo 3b pode, também, ser obtido da maneira seguinte:

i) Ácido 3-bromobenzil-aceto-hidroxâmico

Transformam-se 4,0 g de 3-bromobenzaldeído-oxima, por analogia com o exemplo 1c, com 1,80 g de cianoboro-hidreto de



sódio e 3,8 ml de anidrido acético. Após um tratamento com solução aquosa de carbonato de sódio, obtêm-se 3,32 g (67,9 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de um pó quase incolor

(Ponto de fusão: 63 - 64°C).

^1H -RMN (CDCl_3): 2,18 (s, 3H, NCOCH_3); 4,78 (s, 2H, NCH_2);
7,20 - 7,50 (m, 4H, aromat.);

ii) Ácido N-[3-(feniletinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Pela transformação, por analogia com o exemplo 1a, de 2,20 g do produto obtido no exemplo 3i e 1,65 ml de fenilacetileno em 30 ml de trietilamina absoluta, sob o efeito catalítico de 0,21 g de cloreto de bis-(trifenilfosfina)-paládio(II) e 0,02 g de iodeto de cobre(I), obtêm-se, após a purificação por HPLC com metanol/água (4:1) e recristalização em acetato de etilo/n-hexano, 0,98 g (41,2 % da quantidade teórica) do composto do título, cujos dados físicos e espectroscópicos são idênticos aos do composto produzido de acordo com 3b.

Exemplo 4

Ácido N-[3-(4-metoxi-feniletinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

a) 3-(4-metoxi-feniletinil)-benzaldeído

Transforma-se 4-metoxi-fenilacetileno por analogia com o exemplo 1a, por meio de 3-bromobenzaldeído, e obtêm-se desta maneira o composto do título, sob a forma de cristais brancos que fundem a 52-53 °C.

^1H -RMN (CDCl_3): 3,84 (s, 3H, OCH_3); 6,88 - 6,91
(m, 2H, aromat.); 7,44 - 7,53
(m, 3H, aromat.); 7,73 - 7,76
(m, 1H, aromat.); 7,80 - 7,83
(m, 1H, aromat.); 8,00 - 8,02
(m, 1H, aromat.); 10,02 (s, 1H, CHO)

b) 3-(4-metoxi-feniletinil)-benzaldeído-oxima

Procede-se por analogia com o exemplo 1b, mas utiliza-se uma solução do produto obtido no exemplo 4a em etanol, assim como piridina (em vez de acetato de sódio) como base, e adiciona-se a seguir hidrocloreto de hidroxilamina. O produto obtido, depois de se terem realizado os acabamentos, é purificado através de cromatografia com éter de petróleo/acetato de etilo (3:1). Neste caso, são obtidos 10,67 g (93,8 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de cristais amarelo claro que fundem a 90-91°C.

^1H -RMN (CDCl_3): 3,83 (s, 3H, OCH_3); 6,87 - 6,90
(m, 2H, aromat.); 7,33 - 7,38
(m, 1H, aromat.); 7,45 - 7,55
(m, 4H, aromat.); 7,70 - 7,71
(d, 1H, aromat.); 8,12 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$)

c) N-acetoxi-N-[3-(4-metoxi-feniletinil)-benzil]-acetamida

Por analogia com o exemplo 1c, transformam-se 10,23 g do produto obtido no exemplo 4b, em 120 ml de ácido acético glacial, com 3,84 g de cianoboro-hidreto de sódio, adicionam-se 8,8 ml de anidrido acético e, depois da reacção terminar, fazem-se os acabamentos. O produto bruto é purificado através de cromatografia com acetato de etilo/éter de petróleo (1:1), pelo que se obtêm 9,98 g (72,2 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de um óleo incolor.

^1H -RMN (CDCl_3): 2,13 (s, 3H, NCOCH_3); 2,20
(s, 3H, NOCOCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3);
4,86 (s, 2H, NCH_2); 6,85 - 6,90
(m, 2H, aromat.); 7,22 - 7,34
(m, 2H, aromat.); 7,42 - 7,49
(m, 4H, aromat.)



d) Ácido N-[3-(4-metoxi-feniletinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Dissolveu-se 1,0 g do produto obtido no exemplo 4c em 10 ml de metanol e, após a adição de 0,205 g de carbonato de potássio isento de água, agita-se à temperatura ambiente. Logo que a reacção tiver acabado - isto é controlado através de cromatografia em camada fina com acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) - acidifica-se com ácido clorídrico 5% e dilui-se com acetato de etilo. Lava-se, de novo, a fase orgânica com água e, a seguir, concentra-se por evaporação em vácuo. O resíduo oleoso cristaliza durante a secagem sobre óxido fosfórico no exsiccador. Obtêm-se assim 0,853 g (97,6 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de cristais brancos que fundem a 124-126°C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,17 (s, 3H, NCOCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3);
4,79 (s, 2H, NCH_2); 6,86 - 6,89
(m, 2H, aromat.); 7,24 - 7,55
(m, 6H, aromat.)

Exemplo 5

Utilizando os procedimentos descritos no exemplo 4, obtém-se de maneira análoga:

a) Ácido N-{1-[3-(4-metoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmico

Óleo viscoso incolor

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): 1,46, 1,48 (d, 3H, NCCH_3);
2,03 (s, 3H, NCOCH_3); 3,79
(s, 3H, OCH_3); 5,61 - 5,63 (m, 1H, NCH);
6,95 - 6,99 (m, 2H, aromat.);
7,32 - 7,52 (m, 6H, aromat.)

b) Ácido N-(-[3-(3,4-dimetoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-
-hidroxâmico

Ponto de fusão: 107 - 108°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,45, 1,48 (d, 3H, NCCH₃);
2,02 (s, 3H, NCOCH₃); 3,79
(s, 3H, OCH₃); 3,80 (s, 3H, OCH₃);
5,53 - 5,69 (m, 1H, NCH); 6,96 - 6,99
(m, 1H, aromat.); 7,10 - 7,14
(m, 2H, aromat.); 7,31 - 7,45
(m, 4H, aromat.)

c) Ácido N-{1-[3-(3-metoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidro-
xâmico

Óleo viscoso incolor

^1H -RMN (CDCl₃): 1,53 - 1,56 (d, 3H, NCCH₃);
2,15 (s, 3H, NCOCH₃); 3,82 (s, 3H, OCH₃);
4,99 - 5,18 e 5,78 - 5,89 (m, 1H, NCH);
6,88 - 6,92 (m, 1H, aromat.);
7,05 - 7,14 (m, 2H, aromat.); 7,23 - 7,54
(m, 5H, aromat.)

d) Ácido N-{1-[4-(3,4-dimetoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-
-hidroxâmico

Ponto de fusão: 123 - 124°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,45, 1,47 (d, 3H, NCCH₃);
2,03 (s, 3H, NCOCH₃); 3,79 (s, 3H, OCH₃);
3,80 (s, 3H, OCH₃); 5,62 - 5,64
(m, 1H, NCH); 6,95 - 6,98
(m, 1H, aromat.); 7,07 - 7,12
(m, 2H, aromat.); 7,32 - 7,35
(m, 2H, aromat.); 7,45 - 7,48
(m, 2H, aromat.)

e) Ácido N-[3-(4-isopropil-feniletinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 120 - 122°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,20 - 1,23 (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$);
2,07 (s, 3H, NCOCH_3); 2,87 - 2,96
(m, 1H, $\text{CH}(\text{C})_2$); 4,70 (s, 2H, NCH_2);
7,26 - 7,48 (m, 8H, aromat.)

f) Ácido N-{1-[3-(4-isopropil-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmico

Óleo viscoso incolor

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,20, 1,22 (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$);
1,46, 1,48 (d, 3H, NCCH_3);
2,02 (s, 3H, NCOCH_3); 2,87 - 2,97
(m, 1H, $\text{CH}(\text{C})_2$); 5,55 - 5,69
(m, 1H, NCH); 7,27 - 7,49
(m, 8H, aromat.)

g) Ácido N-{1-[3-(4-metoxi-naft-1-il-etinil)-fenil]etil}-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 70 - 75°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,51, 1,53 (d, 3H, NCCH_3);
2,07 (s, 3H, NCOCH_3); 4,03 (s, 3H, OCH_3);
5,63 - 5,76 (m, 1H, NCH); 7,01, 7,04
(d, 1H, aromat.); 7,38 - 7,45
(m, 2H, aromat.); 7,55 - 7,80
(m, 5H, aromat.); 8,23 - 8,35
(m, 2H, aromat.)

h) Ácido N-{1-[4-(4-metoxi-naft-1-il-etinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 139 - 142°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,47, 1,49 (d, 3H, NCCH_3);
2,03 (s, 3H, NCOCH_3); 4,03

(s, 3H, OCH₃); 5,59 - 5,72
(m, 1H, NCH); 7,01, 7,04
(d, 1H, aromat.); 7,37 - 7,40
(m, 2H, aromat.); 7,59 - 7,77
(m, 5H, aromat.); 8,21, 8,24
(d, 1H, aromat.); 8,29, 8,30
(d, 1H, aromat.)

i) Ácido N-{1-[3-(2-metoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidro-xâmico

Material viscoso

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,46, 1,48 (d, 3H, NCCH₃);
2,03 (s, 3H, NCOCH₃); 3,86 (s, 3H, OCH₃);
5,57 - 5,70 (m, 1H, NCH); 6,94 - 6,99
(m, 1H, aromat.); 7,06 - 7,08
(d, 1H, aromat.); 7,35 - 7,49
(m, 6H, aromat.)

k) Ácido N-{1-[3-(2-metoxi-naft-1-il-etinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 138 - 140°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,49, 1,51 (d, 3H, NCCH₃);
2,04 (s, 3H, NCOCH₃); 4,02 (s, 3H, OCH₃);
5,65 - 5,67 (m, 1H, NCH); 7,37 - 7,64
(m, 7H, aromat.); 7,91 - 7,94
(d, 1H, aromat.); 8,00, 8,03
(d, 1H, aromat.); 8,21, 8,24
(d, 1H, aromat.)

l) Ácido N-{1-[3-(3,4,5-trimetoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 145°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,46, 1,48 (d, 3H, NCCH₃); 2,03
(s, 3H, NCOCH₃); 3,70 (s, 3H, OCH₃);

3,82 (s, 6H, OCH₃); 5,58 - 5,63
(m, 1H, NCH); 6,85 (s, 2H, aromat.);
7,35 - 7,47 (m, 4H, aromat.)

m) Ácido N-{1-[3-(4-metilfeniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidro-
xâmico

Material viscoso

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,45, 1,48 (d, 3H, NCCH₃); 2,02
(s, 3H, NCOCH₃); 2,34 (s, 3H, CH₃);
5,61 - 5,63 (m, 1H, NCH); 7,22 - 7,25
(m, 2H, aromat.); 7,33 - 7,46
(m, 6H, aromat.)

n) Ácido N-[3-(2-metoxi-feniletinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Óleo viscoso

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,19 (s, 3H, NCOCH₃); 3,98 (s, 3H, OCH₃);
4,83 (s, 2H, NCH₂); 7,08 - 7,13,
(t, 1H, aromat.); 7,20 - 7,23
(d, 1H, aromat.); 7,41 - 7,63
(m, 6H, aromat.)

o) Ácido N-[3-(4-clorofeniletinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 149°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,06 (s, 3H, NCOCH₃); 4,70 (s, 2H, NCH₂);
7,31 - 7,60 (m, 8H, aromat.)

Exemplo 6

N-hidroxi-N-[3-(naft-2-il-etinil)benzil]-ureia

Reduzem-se na respectiva hidroxilamina 2,07 g do produto do exemplo 1b em 20 ml de ácido acético glacial, por analogia com o exemplo 1c, por meio de 0,60 g de cianoboro-hidreto de sódio.

Dissolve-se a hidroxilamina em 25 ml de 1,4-dioxano absoluto, mistura-se a solução com 2,1 ml de isocianato de trimetilsililo e aquece-se em refluxo durante três horas. Após o arrefecimento, dilui-se com 50 ml de acetato de etilo, adiciona-se uma solução saturada de cloreto de amônio e separa-se a fase orgânica. Lava-se esta solução com solução saturada de cloreto de amônio e duas vezes com solução saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se por evaporação em vácuo. O resíduo oleoso é purificado através de cromatografia com acetato de etilo/metanol (25:1) e o produto é recristalizado em acetato de etilo/n-hexano. Obtêm-se assim 1,45 g (61,0 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de cristais incolores que fundem a 184-186°C.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 4,57 (s, 2H, NCH_2); 6,44 (s, 2H, NH_2);
7,32 - 7,44 (m, 2H, aromat.);
7,48 - 7,65 (m, 5H, aromat.);
7,95 - 7,99 (m, 3H, aromat.);
8,21 (s, 1H, aromat.)

Exemplo 7

N-hidroxi-N-[3-(naft-1-il-etinil)-benzil]-ureia

Transformam-se 5,43 g de 3-(naft-1-il-etinil)-benzaldeído-oxima, como foi descrito no exemplo 1c, com 1,96 g de cianoboro-hidreto de sódio. Dissolve-se a hidroxilamina assim obtida em 60 ml de tetra-hidrofurano absoluto, mistura-se a solução com 4 ml de isocianato de trimetilsililo e agita-se durante quatro horas, com uma temperatura de banho de 50°C. Após os acabamentos e purificação, por analogia com o exemplo 6, obtêm-se 3,78 g (59,7 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de cristais incolores que fundem a 170-172°C.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 4,59 (s, 2H, NCH_2); 6,44 (s, 2H, NH_2);
7,35 - 7,46 (m, 2H, aromat.);
7,55 - 7,73 (m, 5H, aromat.);
7,80 - 7,84 (m, 1H, aromat.); 7,98 - 8,02

(m, 2H, aromat.); 8,35 - 8,39
(m, 1H, aromat.)

Exemplo 8

Utilizando os procedimentos e condições de reacção, descritos respectivamente nos exemplos 1 e 7, obtêm-se de maneira análoga:

a) N-hidroxi-N-{1-[3-(4-metoxi-naft-1-il-etinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 162 - 164°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,45, 1,47 (d, 3H, NCCH₃); 4,03
(s, 3H, OCH₃); 5,29 - 5,40 (m, 1H, NCH);
6,37 (s, 2H, NH₂); 7,02, 7,05
(d, 1H, aromat.): 7,38 - 7,40
(m, 2H, aromat.); 7,50 - 7,80
(m, 5H, aromat.); 8,22 - 8,33
(m, 2H, aromat.)

b) N-hidroxi-N-{1-[3-(4-fluoro-fenililetinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 143 - 144°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,42, 1,44 (d, 3H, NCCH₃);
5,26 - 5,36 (m, 1H, NCH); 7,22 - 7,28
(m, 2H, aromat.); 7,32 - 7,43
(m, 3H, aromat.); 7,51 (s, 1H, aromat.);
7,59 - 7,64 (m, 2H, aromat.);

c) N-hidroxi-N-{1-[3-(3,4-metilenodioxi-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 153 - 155°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,42, 1,44 (d, 3H, NCCH₃); 5,26 - 5,35
(m, 1H, NCH); 6,08 (s, 2H, OCH₂O);
6,34 (s, 2H, NH₂); 6,93 - 6,96
(m, 1H, aromat.); 7,06 - 7,10

(m, 2H, aromat.); 7,30 - 7,39
(m, 3H, aromat.); 7,48 (s, 1H, aromat.)

d) N-hidroxi-N-{1-[3-(4-terc-butil-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 74 - 76°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,30 (s, 9H, t.-C₄H₉); 1,43, 1,45
(d, 3H, NCCH₃); 5,28 - 5,36 (m, 1H, NCH);
6,35 (s, 2H, NH₂); 7,31 - 7,55
(m, 8H, aromat.)

e) N-hidroxi-N-{1-[3-(2,4,6-trimetil-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 147 - 149°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 1,43, 1,45 (d, 3H, NCCH₃); 2,26
(s, 3H, CH₃); 2,42 (s, 6H, CH₃);
5,28 - 5,36 (m, 1H, NCH); 6,35
(s, 2H, NH₂); 6,94 (s, 2H, aromat.);
7,31 - 7,42 (m, 3H, aromat.); 7,49
(s, 1H, aromat.)

f) N-hidroxi-N-[3-(4-fluoro-feniletinil)-benzil]-ureia

Ponto de fusão: 166 - 168°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 4,55 (s, 2H, NCH₂); 6,42 (s, 2H, NH₂);
7,22 - 7,47 (m, 6H, aromat.);
7,59 - 7,64 (m, 2H, aromat.)

g) N-hidroxi-N-[3-(4-fluoro-naft-1-il-etinil)-benzil]-ureia

Ponto de fusão: 168 - 170°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 4,61 (s, 2H, NCH₂); 6,47 (s, 2H, NH₂);
7,37 - 7,47 (m, 3H, aromat.);
7,58 - 7,63 (m, 2H, aromat.); 7,72 - 7,86
(m, 3H, aromat.); 8,13, 8,16
(d, 1H, aromat.); 8,40, 8,43

(d, 1H, aromat.)

h) N-hidroxi-N-{1-[3-(3,4-dicloro-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 151 - 152°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,43, 1,45 (d, 3H, NCCH_3); 5,29 - 5,36
(m, 1H, NCH); 6,35 (s, 2H, NH_2);
7,34 - 7,45 (m, 3H, aromat.); 7,52 - 7,56
(m, 2H, aromat.); 7,65, 7,68
(d, 1H, aromat.); 7,83, 7,84
(d, 1H, aromat.)

Exemplo 9

N-hidroxi-N-{1-[3-(4-metoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Reduz-se uma solução de 1,0 g de 3-(4-metoxi-feniletinil)-acetofenoxima (produzida por analogia com o exemplo 4a/b), em 10 ml de ácido acético glacial, por meio de 0,355 g de cianoboro-hidreto de sódio. Dissolve-se a hidroxilamina obtida após os acabamentos em 10 ml de tetra-hidrofurano seco e mistura-se, gota a gota, com 0,82 ml de isocianato de trimetilsililo. Depois da reacção ter terminado, dilui-se com acetato de etilo, adiciona-se uma solução saturada com cloreto de amónio, separa-se a fase orgânica e lava-se com água. O produto bruto obtido após a concentração por evaporação é misturado com acetato de etilo. Através de extracção por sucção obtêm-se 0,851 g (72,8 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de cristais brancos que fundem a 141-142°C.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,41, 1,43 (d, 3H, NCCH_3); 3,79
(s, 3H, OCH_3); 5,27 - 5,34 (m, 1H, NCH);
6,34 (s, 2H, NH_2); 6,95 - 6,98
(m, 2H, aromat.); 7,29 - 7,37
(m, 2H, aromat.); 7,38 - 7,39
(m, 2H, aromat.); 7,47 - 7,50
(m, 2H, aromat.)

Exemplo 10

Procede-se por analogia com o exemplo 9 e obtêm-se, a partir dos respectivos compostos de partida:

a) N-hidroxi-N-{1-[4-(3,4-dimetoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 167°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,40, 1,42 (d, 3H, NCCH_3); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 5,28 - 5,32 (m, 1H, NCH); 6,33 (s, 2H, NH_2); 6,96 - 6,90 (m, 1H, aromat.); 7,07 - 7,12 (m, 2H, aromat.); 7,34 - 7,37 (m, 2H, aromat.); 7,37 - 7,46 (m, 2H, aromat.)

b) N-hidroxi-N-{1-[3-(3,4-dimetoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 144 - 146°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,41, 1,44 (d, 3H, NCCH_3); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 5,27 - 5,32 (m, 1H, NCH); 6,33 (s, 2H, NH_2); 6,96 - 6,98 (m, 1H, aromat.); 7,10 - 7,14 (m, 2H, aromat.); 7,32 - 7,36 (m, 3H, aromat.); 7,48 (s, 1H, aromat.)

c) N-hidroxi-N-{1-[3-(3-metoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 128 - 130°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, NCCH_3); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 5,30 - 5,34 (m, 1H, NCH); 6,34 (s, 2H, NH_2); 6,96 - 7,10 (m, 1H, aromat.); 7,11 - 7,13 (m, 2H, aromat.); 7,30 - 7,42

(m, 4H, aromat.); 7,51 (s, 1H, aromat.)

d) N-hidroxi-N-{1-[3-(4-cloro-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 148 - 149°C

^1H -RMN (CDCl_3): 1,42, 1,43 (d, 3H, NCCH_3); 5,28 - 5,34
(m, 1H, NCH); 6,34 (s, 2H, NH_2);
7,32 - 7,59 (m, 8H, aromat.)

e) N-hidroxi-N-[3-(4-isopropil-feniletinil)-benzil]-ureia

Ponto de fusão: 148 - 149°C

^1H -RMN (DMSO-d_6): 1,20, 1,24 (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,87 - 2,96
(m, 1H, $\text{CH}(\text{C})_2$); 4,55 (s, 2H, NCH $_2$);
6,39 (s, 2H, NH_2); 7,27 - 7,48
(m, 8H, aromat.)

f) N-hidroxi-N-{1-[3-(6-metoxi-naft-2-il-etinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 150 - 152°C

^1H -RMN (DMSO-d_6): 1,43, 1,45 (d, 3H, NCCH_3); 3,89
(s, 3H, OCH_3); 5,29 - 5,36
(m, 1H, NCH); 6,35 (s, 2H, NH_2);
7,19 - 7,23 (m, 1H, aromat.);
7,35 - 7,57 (m, 6H, aromat.);
7,82 - 7,87 (m, 2H, aromat.);
8,10 - 8,17 (m, 1H, aromat.)

g) N-hidroxi-N-{1-[3-(2-metoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Material viscoso

^1H -RMN (DMSO-d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, NCCH_3);
3,86 (s, 3H, OCH_3); 5,27 - 5,34
(m, 1H, NCH); 6,34 (s, 2H, NH_2);
6,94 - 6,99 (m, 1H, aromat.);
7,06 - 7,09 (m, 1H, aromat.);
7,30 - 7,41 (m, 4H, aromat.);

7,46 - 7,49 (m, 2H, aromat.)

h) N-hidroxi-N-{1-[4-(4-metoxi-naft-1-il-etinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 153 - 154°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,43, 1,45 (d, 3H, NCCH₃);
4,02 (s, 3H, OCH₃); 5,31 - 5,38
(m, 1H, NCH); 6,35 (s, 2H, NH₂);
7,01, 7,04 (d, 1H, aromat.);
7,40 - 7,43 (m, 2H, aromat.);
7,57 - 7,77 (m, 5H, aromat.);
8,21, 8,24 (d, 1H, aromat.);
8,29, 8,32 (d, 1H, aromat.)

i) N-hidroxi-N-{1-[3-(4-metil-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 142 - 143°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, NCCH₃);
2,35 (s, 3H, CH₃); 5,26 - 5,35
(m, 1H, NCH); 6,35 (s, 2H, NH₂);
7,22, 7,25 (d, 2H, aromat.);
7,31 - 7,50 (m, 6H, aromat.)

k) N-hidroxi-N-{1-[3-(2-metoxi-naft-1-il-etinil)-fenil]-etil}-ureia

Material viscoso

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,44, 1,46 (d, 3H, NCCH₃);
4,02 (s, 3H, OCH₃); 5,30 - 5,37
(m, 1H, NCH); 6,38 (s, 2H, NH₂);
7,38 - 7,65 (m, 7H, aromat.);
7,92, 7,95 (d, 1H, aromat.); 8,00, 8,03
(d, 1H, aromat.); 8,21, 8,23
(d, 1H, aromat.)

l) N-hidroxi-N-[3-(2-metoxi-feniletinil)-benzil]-ureia

Ponto de fusão: 122 - 123,5°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 3,86 (s, 3H, OCH_3); 4,54 (s, 2H, CH_2);
6,40 (s, 2H, NH_2); 6,94 - 6,99
(t, 1H, aromat.); 7,06, 7,09
(d, 1H, aromat.); 7,29 - 7,49
(m, 6H, aromat.)

m) N-hidroxi-N-[3-(4-cloro-feniletinil)-benzil]-ureia
Ponto de fusão: 165 - 166°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 4,54 (s, 2H, NCH_2); 6,41 (s, 2H, NH_2);
7,35 - 7,59 (m, 8H, aromat.)

n) N-hidroxi-N-[3-(4-metoxi-feniletinil)-benzil]-ureia
Ponto de fusão: 170°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 3,79 (s, 3H, OCH_3); 4,54 (s, 2H, NCH_2);
6,40 (s, 2H, NH_2); 6,95 - 6,99
(m, 2H, aromat.); 7,28 - 7,50
(m, 6H, aromat.)

o) N-hidroxi-N-{1-[3-(3,4,5-trimetoxi-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia
Ponto de fusão: 166,5°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, NCCH_3); 3,70
(s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 6H, OCH_3);
5,28 - 5,30 (m, 1H, NCH); 6,33
(s, 2H, NH_2); 6,86 (s, 2H, aromat.);
7,31 - 7,41 (m, 3H, aromat.); 7,51
(s, 1H, aromat.)

p) N-hidroxi-N-{1-[3-(feniletinil)-fenil]-etil}-ureia
Ponto de fusão: 136 - 137°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, NCCH_3); 5,28 - 5,35
(m, 1H, NCH); 6,34 (s, 2H, NH_2);
7,32 - 7,57 (m, 9H, aromat.);

q) N-hidroxi-N-[4-(2,6-dicloro-feniletinil)-benzil]-ureia

Ponto de fusão: 157°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 4,57 (s, 2H, NCH_2); 6,41 (s, 2H, NH_2);
7,36 - 7,45 (m, 3H, aromat.);
7,53 - 7,60 (m, 4H, aromat.)

Exemplo 11

N-hidroxi-N-{1-[3-(4-trifluorometil-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

a) 3-etinil-acetofenona

Por analogia com o exemplo 1a, fazem-se reagir 12,53 g de 3-bromoacetofenona com 11 ml de trimetilsililacetileno em presença de 0,62 g de cloreto de bis-(trifenilfosfina)-paládio(II) e 0,05 g de iodeto de cobre(I), a uma temperatura de 40-50°C. Dissolve-se a 3-(trimetilsilil-etinil)-acetofenona, isolada através de cromatografia em coluna com éter de petróleo/éter (3:1), em 100 ml de metanol, mistura-se a solução com arrefecimento através de água gelada - com 65 ml de solução de hidróxido de sódio 1N, e agita-se durante uma hora. A seguir, adicionam-se 250 ml de solução saturada de cloreto de amónio e extracta-se três vezes com 150 ml de éter de cada vez. Lavam-se os extractos duas vezes com uma solução saturada de cloreto de sódio e, depois disso, secam-se sobre sulfato de sódio. Após concentração por evaporação, obtêm-se 8,60 g (96,2 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de uma substância sólida levemente amarelada que funde a 53 - 54°C.

^1H -RMN (CDCl_3): 2,61 (s, 3H, COCH_3); 3,14 (s, 1H, $\equiv \text{CH}$);
7,42 - 7,47 (m, 1H, aromat.);
7,66 - 7,70 (m, 1H, aromat.);
7,92 - 7,96 (m, 1H, aromat.);
8,07 - 8,08 (m, 1H, aromat.)

b) 3-(4-trifluorometil-feniletinil)-acetofenona

Transformam-se 8,60 g do produto obtido no exemplo 11a por analogia com o exemplo 1a, com 9,8 ml de 4-bromobenzotrifluoreto, em presença de 0,63 g de cloreto de bis-(trifenilfosfina)-paládio(II) e 0,03 g de iodeto de cobre(I). Após a realização de uma cromatografia com éter de petróleo/éter (2:1), obtêm-se 14,81 g (86,2 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de cristais incolores com um ponto de fusão de 72-73°C.

^1H -RMN (CDCl_3): 2,64 (s, 3H, COCH_3); 7,46 - 7,52 (m, 1H, aromat.); 7,61 - 7,67 (m, 4H, aromat.); 7,72 - 7,75 (m, 1H, aromat.); 7,94 - 7,98 (m, 1H, aromat.); 8,13 - 8,14 (m, 1H, aromat.)

c) 3-(4-trifluorometil-feniletinil)-acetofenona-oxima

Obtêm-se 12,32 g (96,5 % da quantidade teórica) do composto do título com um ponto de fusão de 117 - 119°C, através da reacção de 12,1 g do produto do exemplo 11b com 4,90 g de hidrocloreto de hidroxilamina e com 4,55 g de acetato de sódio, por analogia com o exemplo 1b.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 2,19 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); 7,45 - 7,50 (m, 1H, aromat.); 7,58 - 7,62 (m, 1H, aromat.); 7,73 - 7,85 (m, 6H, aromat.)

d) N-hidroxí-N-{1-[3-(4-trifluorometil-feniletinil)-fenil]-etil}-ureia

Por analogia com o exemplo 7, reduzem-se 3,52 g do produto do exemplo 11c por meio de 1,20 g de cianoboro-hidreto de sódio e transforma-se a hidroxilamina assim obtida a seguir, com 3,2 ml de isocianato de trimetilsililo. Neste caso, obtêm-se 2,74 g (67,8 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma

de cristais brancos que fundem a 151-152°C.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,42, 1,44 (d, 3H, NCCH_3);
5,27 - 5,37 (m, 1H, NCH); 7,38 - 7,56
(m, 4H, aromat.) 7,78 (s, 4H, aromat.)

Exemplo 12

Ácido N-{1-[3-(4-cloro-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmi- co

a) N-acetoxi-N-{1-[3-(4-cloro-feniletinil)-fenil]-etil}-acetamida

Dissolve-se 1,0 g de 3-(4-cloro-feniletinil)-acetofenona-oxima, a quente, em 20 ml de etanol, a seguir arrefece-se a 0°C, tornando a precipitar, então, parte da substância. Seguidamente adiciona-se, gota a gota, 0,82 ml de complexo de borano-piridina. Ao fim de 10 minutos, adicionam-se lentamente 1,24 ml de ácido clorídrico (6N). Agita-se durante 2 horas a 0°C e adiciona-se lentamente à mistura reaccional mais 3 ml de ácido clorídrico. A temperatura é aumentada, em 2 horas, para 15°C, pelo que se efectua a dissolução e, a seguir, continua-se a agitar durante 2 horas a 3°C. Junta-se, em pequenas quantidades, carbonato de sódio até à mistura ter atingido um pH de cerca de 8, dilui-se com éter e lava-se três vezes com solução saturada de cloreto de sódio. Após a secagem sobre sulfato de sódio e concentração por evacuação em vácuo, obtém-se, como resíduo, um óleo de cor ligeiramente acastanhada. Dissolve-se este óleo em 10 ml de tetra-hidrofurano isento de água e mistura-se, com refrigeração em banho de água gelada, com 1,51 ml de piridina e 1,32 ml de cloreto de acetilo. A evolução da reacção é controlada através de cromatografia em camada fina (com éter de petróleo/acetato de etilo - 1:1). Logo que a reacção termina, mistura-se com acetato de etilo e com solução saturada de bicarbonato de sódio, e lava-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio. Após a secagem sobre sulfato de sódio e concentração por evaporação em vácuo, obtém-se um óleo viscoso que é purificado através de cromatografia com éter de petróleo/acetato de etilo

(1:1). Obtêm-se 1,039 g (83,5 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de um óleo incolor.

^1H -RMN (CDCl_3): 1,53, 1,56 (d, 3H, NCCH_3); 2,13 (s, 3H, NOCOCH_3); 2,16 (s, 3H, NCOCH_3); 5,70 - 5,85 (m, 1H, NCH); 7,15 - 7,54 (m, 8H, aromat.)

b) Ácido N-{1-[3-(4-cloro-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidro-xâmico

Procede-se por analogia com o exemplo 4d a partir de 1,031 do produto obtido no exemplo 12a, de 0,20 g de carbonato de potássio isento de água e de 11 ml de metanol e após a cromatografia com éter de petróleo/éter etilacético (1:1), obtêm-se 0,786 g (89,2 % da quantidade teórica) do composto do título, sob a forma de cristais brancos que fundem a 129°C.

^1H -RMN (DMSO-d_6): 1,46, 1,48 (d, 3H, NCCH_3); 2,02 (s, 3H, NCOCH_3); 5,53 - 5,68 (m, 1H, NCH); 7,27 - 7,56 (m, 6H, aromat.); 7,57 - 7,59 (m, 2H, aromat.)

Exemplo 13

Por analogia com o exemplo 12, são obtidos, a partir das respectivas substâncias de partida:

a) Ácido N-{1-[4-(4-isopropil-feniletinil)-fenil]-etil}-aceto-hidro-xâmico

Cristais incolores que fundem a 142-143°C.

^1H -RMN (DMSO-d_6): 1,20, 1,22 (d, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,45, 1,47 (d, 3H, NCCH_3); 2,02



(s, 3H, NCOCH₃); 2,87 - 2,96
(m, 1H, CH(C)₂); 5,57 - 5,71 (m, 1H, NCH);
7,20 - 7,36 (m, 4H, aromat.); 7,44 - 7,50
(m, 4H, aromat.)

b) Ácido N-[4-(2,6-diclorofeniletinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 139-139,5°C

¹H-RMN (DMSO-d₆): 2,06 (s, 3H, NCOCH₃); 4,73 (s, 2H, NCH₂);
7,34 - 7,45 (m, 3H, aromat.); 7,55 - 7,60
(m, 4H, aromat.)

Exemplo 14

Ácido N-{1-[4-(tien-2-il-etinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmico

a) 4-(tien-2-il-etinil)-acetofenona

Por analogia com o exemplo 1a, transforma-se 4-bromoaceto-fenona através de 2-tienilacetileno em trietilamina, na presença de cloreto de bis-(trifenilfosfina)-paládio(II) e iodeto de cobre(I). Submete-se o produto bruto a uma cromatografia com n-hexano/acetato de etilo 9:1. Obtêm-se desta maneira o composto do título na forma de um óleo amarelado.

¹H-RMN (CDCl₃): 2,61 (s, 3H, COCH₃); 7,05
(dd, 1H, aromat.); 7,34 (m, 2H, aromat.);
7,59 (m, 2H, aromat.); 7,93
(m, 2H, aromat.)

b) 4-(tien-2-il-etinil)-acetofenona-oxima

Transformam-se 4,03 g de hidrocloreto de hidroxilamina com 6,57 g de 4-(tien-2-il-etinil)-acetofenona a 3,07 g de carbonato de sódio em 150 ml de etanol/água 2:1, à temperatura ambiente. Após a realização dos acabamentos habituais, o produto bruto é recristalizado em acetato de etilo. Desta maneira, obtêm-se 4,62 g (66,0 % da quantidade teórica) de uma substância sólida

incolor.

Ponto de fusão: 187 - 188°C.

^1H -RMN (CDCl_3): 2,25 (s, 3H, $\text{N}=\text{CCH}_3$); 7,03
(dd, 1H, aromat.); 7,31 (m, 2H, aromat.);
7,48 (m, 2H, aromat.); 7,66
(m, 2H, aromat.)

c) N-{1-[4-(tien-2-il-etinil)-fenil]-etil}-hidroxilamina

i) A 0,24 g de 4-(tien-2-il-etinil)-acetofenona-oxima em 5 ml de ácido acético glacial juntam-se, à temperatura ambiente, 0,252 g de cianoboro-hidreto de sódio. Agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos, mistura-se com mais 0,126 g de cianoboro-hidreto de sódio, e torna-se a agitar durante 30 minutos. O tratamento posterior da mistura reaccional será descrita no exemplo 14d.

ii) A 0,24 g de 4-(tien-2-il-etinil)-acetofenona-oxima e 0,125 g de cianoboro-hidreto de sódio em 5 ml de etanol juntam-se três gotas de uma solução saturada de laranja de metilo em etanol. Agita-se esta mistura lentamente, à temperatura ambiente com 1,05 ml de ácido clorídrico etanólico a 10 %, até a coloração cor-de-rosa se manter durante 30 segundos. Adiciona-se a mistura reaccional a 30 ml de solução saturada de cloreto de sódio e submete-se três vezes a uma extracção por agitação com, de cada vez, 15 ml de acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos com 10 ml de solução saturada de bicarbonato de sódio, secam-se sobre sulfato de magnésio e concentram-se em vácuo. Com o produto bruto faz-se uma cromatografia em n-hexano/isopropanol 9:1. Obtêm-se 0,088 g (36 % da quantidade teórica) de um óleo amarelado.

iii) Misturam-se a 0°C, e sob corrente de azoto, 0,24 g de 4-(tien-2-il-etinil)-acetofenona-oxima em 5 ml de etanol, com 0,2 ml de complexo de borano-piridina e agita-se durante 15 minutos. Agita-se a mistura reaccional com 1,6 ml de ácido clorídrico etanólico a 20 %, agita-se durante 1 hora à temperatura ambiente,

adicionam-se a 30 ml de solução saturada de cloreto de sódio e ajusta-se a pH 9, por meio de carbonato de potássio. A seguir extracta-se três vezes por agitação com, de cada vez, 10 ml de acetato de etilo. Secam-se os extractos orgânicos sobre sulfato de magnésio e concentram-se no vácuo. Obtém-se 0,25 g (rendimento praticamente quantitativo) de um óleo amarelado.

d) N-acetoxi-N-{1-[4-(tien-2-il-etinil)-fenil]-etil}-acetamida

i) Mistura-se, à temperatura ambiente a mistura reaccional do exemplo 14c)i) com 0,5 ml de anidrido acético, agita-se durante 16 horas e adiciona-se com cuidado a 7,0 g de bicarbonato de sódio em 100 ml de água. Logo que a libertação de dióxido de carbono termina, extracta-se três vezes por agitação com, de cada vez, 30 ml de acetato de etilo. Secam-se os extractos orgânicos sobre sulfato de magnésio e concentram-se no vácuo. Com o produto bruto faz-se uma cromatografia em n-hexano/acetato de etilo 4:1. Desta maneira, obtém-se 0,16 g (49 % da quantidade teórica, em relação ao exemplo 14c)i) de um óleo amarelado.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,46 (d, 3H, NCCH_3); 1,98
(s, 3H, NCOCH_3); 2,18 (s, 3H, OCOCH_3);
5,67 (m, 1H, NCH); 7,13
(dd, 1H, aromat.); 7,41
(m, 3H, aromat.); 7,52
(d, 2H, aromat.); 7,65
(m, 1H, aromat.)

ii) Misturam-se 0,25 g do produto de exemplo 14c)iii), em 5 ml de tolueno, com 1 ml de anidrido acético e 0,2 ml de piridina e aquece-se em refluxo durante duas horas. Adiciona-se a mistura reaccional arrefecida a 25 ml de solução saturada de cloreto de sódio e 2 ml de ácido clorídrico 1N. Separa-se a fase orgânica e extracta-se a fase aquosa duas vezes por agitação com, de cada vez, 15 ml de acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos com 5 ml de solução saturada de cloreto de sódio, secam-se sobre sulfato de magnésio e concentram-se no vácuo. Com o óleo residual faz-se uma cromatografia com n-hexano/isopropanol 9:1. Desta



maneira, obtêm-se 0,20 g (61 % da quantidade teórica) de um óleo amarelado.

e) Ácido N-{1-[4-(tien-2-il-etinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmi-
co

A 0,145 g do produto obtido no exemplo 14d) em 2 ml de metanol, adicionam-se 0,57 ml de uma solução 1 molar de hidróxido de lítio em metanol. Agita-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura ambiente, adiciona-se a 4 ml de solução saturada de cloreto de sódio e 1 ml de solução saturada de bicarbonato de sódio e extracta-se três vezes por agitação com, de cada vez, 2 ml de acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos com 1 ml de solução saturada de cloreto de sódio, secam-se sobre sulfato de magnésio, filtram-se e concentram-se no vácuo. Recristaliza-se o produto bruto em n-hexano/acetato de etilo. Desta maneira, obtêm-se 0,065 g (52,0 % da quantidade teórica) de uma substância sólida incolor.

Ponto de fusão: 128 - 129°C.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,46 (d, 3H, NCCH_3); 2,03
(s, 3H, NCOCH_3); 5,63 (m, 1H, NCH);
7,11 (dd, 1H, aromat.); 7,37
(m, 3H, aromat.); 7,49
(d, 2H, aromat.);
7,64 (m, 1H, aromat.)

Exemplo 15

N-hidroxi-N-{1-[4-(tien-2-il-etinil)-fenil]-etil}-ureia

Transformam-se 1,37 g da hidroxilamina preparada no exemplo 14c), em 25 ml de tetra-hidrofurano, por analogia com o exemplo 7, com 1 ml de isocianato de trimetilsililo e, a seguir, fazem-se os acabamentos habituais. Recristaliza-se o produto bruto em n-hexano/acetato de etilo. Desta maneira obtêm-se 0,662 g (46,0 % da quantidade teórica) de uma substância sólida incolor.

Ponto de fusão 154 - 155°C.



^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,53 (d, 3H, NCCH_3); 5,48 (q, 1H, NCH);
5,59 (s, 2H, NH_2); 7,02 (dd, 1H, aromat.);
7,29 (m, 2H, aromat.); 7,44 (m, 4H, aromat.);

Exemplo 16

Utilizando os procedimentos descritos nos exemplos 14 e 15, obtêm-se, a partir dos respectivos materiais de partida:

a) Ácido N-{1-[4-(tien-3-il-etinil)-fenil]-etil}-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 130 - 131°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,51 (d, 3H, NCCH_3); 2,09
(s, 3H, NCOCH_3); 5,69 (m, 1H, NCH);
7,33 (dd, 1H, aromat.) 7,41
(m, 2H, aromat.); 7,56 (m, 2H, aromat.);
7,70 (dd, 1H, aromat.);
7,95 (dd, 1H, aromat.)

b) N-hidroxi-N-{1-[4-(tien-3-il-etinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 156 - 157°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,42 (d, 3H, NCCH_3); 5,32 (q, 1H, NCH);
6,33 (s, 2H, NH_2); 7,24
(dd, 1H, aromat.) 7,37 (d, 2H, aromat.);
7,45 (d, 2H, aromat.); 7,62
(dd, 1H, aromat.); 7,48 (dd, 1H, aromat.)

c) Ácido N-[4-(tien-2-il-etinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 113 - 114°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 2,06 (s, 3H, NCOCH_3); 4,71
(s, 2H, NCH_2); 7,12 (dd, 1H, aromat.);
7,31 (d, 2H, aromat.) 7,40
(dd, 1H, aromat.); 7,51
(d, 2H, aromat.); 7,64 (dd, 1H, aromat.)



d) N-hidroxi-N-[4-(tien-2-il-etinil)-benzil]-ureia

Ponto de fusão: 177°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 4,57 (s, 2H, NCH_2); 6,44 (s, 2H, NH_2);
7,11 (m, 1H, aromat.); 7,34
(d, 2H, aromat.); 7,40 (d, 1H, aromat.);
7,49 (d, 2H, aromat.);
7,63 (d, 1H, aromat.)

e) Ácido N-[4-(tien-3-il-etinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 147 - 152°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 2,06 (s, 3H, NCOCH_3); 4,71 (s, 2H, NCH_2);
7,25 (d, 1H, aromat.); 7,30
(d, 2H, aromat.); 7,49
(d, 2H, aromat.); 7,63 (m, 1H, aromat.);
7,86 (d, 1H, aromat.)

f) N-hidroxi-N-[4-(tien-3-il-etinil)-benzil]-ureia

Ponto de fusão: 187 - 188°C (decomposição)

^1H -RMN (DMSO- d_6): 4,56 (s, 2H, NCH_2); 6,41 (s, 2H, NH_2);
7,25 (d, 1H, aromat.); 7,33
(d, 2H, aromat.) 7,47
(d, 2H, aromat.); 7,62 (m, 1H, aromat.);
7,85 (m, 1H, aromat.)

g) N-hidroxi-N-{1-[4-(5-cloro-tien-2-il-etinil)-fenil]-etil}-ure-
ia

Ponto de fusão: 151 - 152°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,42 (d, 3H, NCCH_3); 5,34 (q, 1H, NCH);
6,36 (s, 2H, NH_2); 7,13 (d, 1H, aromat.);
7,28 (d, 1H, aromat.) 7,39
(d, 2H, aromat.); 7,47 (d, 2H, aromat.)

h) Ácido N-{1-[4-(5-cloro-tien-2-il-etinil)-fenil]-etil}-aceto-
-hidroxâmico

Ponto de fusão: 130 - 131°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,47 (d, 3H, NCCH₃); 2,04 (s, 3H, NCOCH₃);
5,64 (m, 1H, NCH); 7,13 (d, 1H, aromat.);
7,28 (d, 1H, aromat.);
7,37 (d, 2H, aromat.);
7,50 (d, 2H, aromat.)

i) N-hidroxi-N-{1-[4-(benzotien-2-il-etinil)-fenil]-etil}-ureia

Ponto de fusão: 164 - 165°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,44 (d, 3H, NCCH₃); 5,35 (m, 1H, NCH);
6,37 (s, 2H, NH₂); 7,35 - 7,96
(m, 9H, aromat.)

k) Ácido N-{1-[4-(benzotien-2-il-etinil)-fenil]-etil}-aceto-hi-
droxâmico

Ponto de fusão: 172 - 173°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,49 (d, 3H, NCCH₃); 2,06 (s, 3H, NCOCH₃);
5,67 (m, 1H, NCH); 7,39 - 7,45
(m, 4H, aromat.) 7,56 (d, 2H, aromat.);
7,74 (s, 1H, aromat.); 7,86
(m, 1H, aromat.); 7,95 (m, 1H, aromat.)

Exemplo 17

Procede-se como no exemplo 12, partindo, no entanto, das respectivas (piridina-3-il-etinil)-acetofenona- ou benzaldeído-oximas e obtém-se desta maneira:

a) Ácido N-{1-[4-(piridin-3-il-etinil)-fenil]-etil}-aceto-hidro-
xâmico

Ponto de fusão: 121°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 1,45, 1,48 (d, 3H, NCCH₃);
2,03 (s, 3H, NCOCH₃); 5,63 - 5,65

(m, 1H, NCH); 7,37 - 7,56 (m, 5H, aromat.);
7,94 - 7,99 (m, 1H, aromat.); 8,57 - 8,59
(m, 1H, aromat.); 8,73, 8,74
(d, 1H, aromat.)

b) Ácido N-[4-(piridin-3-il-etinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 125,5°C

^1H -RMN (DMSO- d_6): 2,06 (s, 3H, NCOCH_3); 4,72 (s, 2H, NCH_2);
7,31 - 7,34 (m, 2H, aromat.); 7,45 - 7,47
(m, 1H, aromat.); 7,54 - 7,57
(m, 2H, aromat.); 7,95 - 7,97
(m, 1H, aromat.); 8,57 - 8,59
(m, 1H, aromat.); 8,74, 8,75
(d, 1H, aromat.)

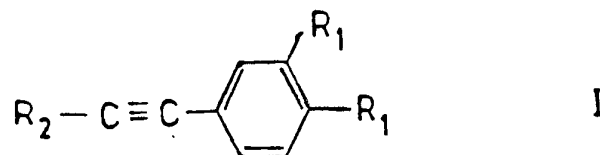
c) Ácido N-[3-(piridin-3-il-etinil)-benzil]-aceto-hidroxâmico

Ponto de fusão: 114,5 - 115,5°C

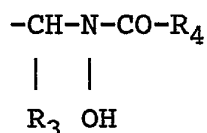
^1H -RMN (DMSO- d_6): 2,07 (s, 3H, NCOCH_3); 4,71 (s, 2H, NCH_2);
7,33 - 7,51 (m, 5H, aromat.);
7,97 - 7,99 (m, 1H, aromat.); 8,58 - 8,60
(m, 1H, aromat.); 8,76, 8,77
(d, 1H, aromat.)

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo para a preparação de fenilacetilenos substituídos de fórmula geral

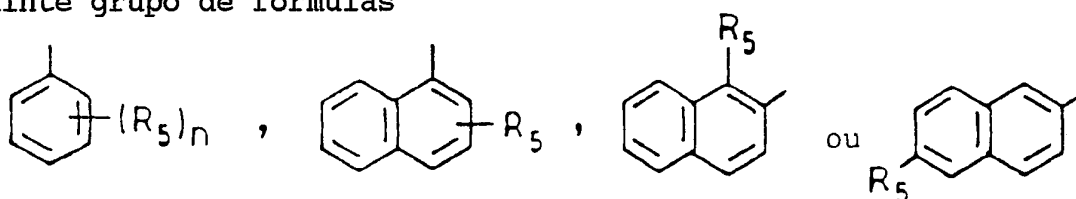


na qual um dos radicais R_1 significa um átomo de hidrogénio, e o outro o grupo representado pela fórmula



na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio, um radical metilo ou etilo, e R_4 um radical metilo ou um grupo amino, e onde R_2 representa

a) um radical aromático com um ou dois núcleos escolhidos do seguinte grupo de fórmulas



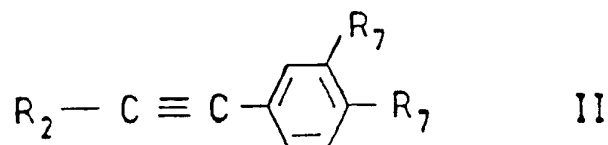
nas quais R_5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo benzilo-xi, um radical alquilo, alcoxi ou alquilmercaptano, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono, um átomo de flúor ou cloro, ou o grupo trifluorometilo, e onde n significa um número inteiro de 1 a 3, ou

b) um radical heterocíclico com um ou dois núcleos que contém enxofre, azoto ou oxigénio, escolhido do grupo representado pelas fórmulas



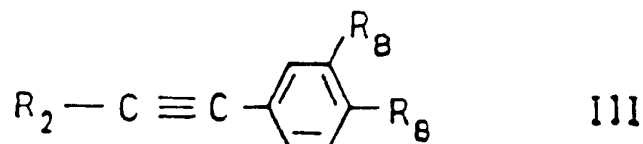
nas quais R_6 representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de cloro, ou um grupo metilo,
e dos estereo-isómeros e formas opticamente activas destes
fenilacetilenos substituídos representados pela fórmula I,
caracterizado por

(i) se transformar um composto de fórmula



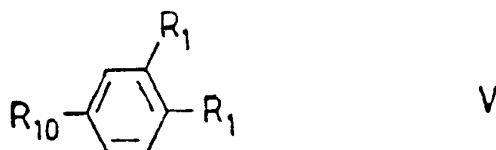
na qual R_2 tem o mesmo significado que acima indicado, e onde um
dos radicais R_7 significa hidrogénio e o outro o grupo represen-
tado pela fórmula $-\text{CO}-R_3$,

por meio de hidroxilamina ou de um dos seus sais, em presença de
bases, na oxima, se reduzir esta, através de boro-hidretos ou
complexos borano-aminas, em presença de ácidos, a um composto de
fórmula



na qual um dos radicais R_8 representa hidrogénio e o outro o
grupo representado pela fórmula $-\text{CH}(R_3)-\text{NH}-\text{OH}$, e se introduzir
nele o radical acilo da fórmula $-\text{COR}_4$, ou

(ii) se fazer reagir um composto de fórmula



na qual R_1 tem o mesmo significado que acima indicado e onde R_{10}
representa um átomo de bromo ou iodo, com um composto de fórmula



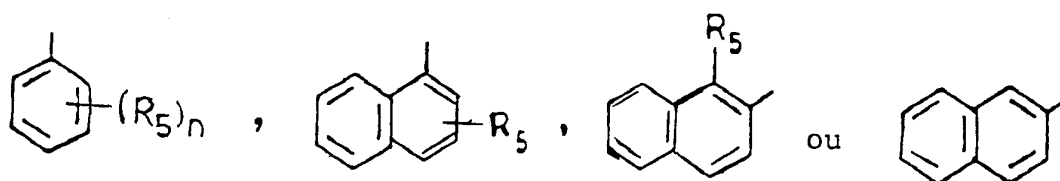
na qual R_2 tem o mesmo significado que acima indicado,
em presença de uma amina secundária ou terciária, líquida a cerca
de $0^\circ - 80^\circ\text{C}$, em especial de uma amina dialquílica ou
trialquílica, com 2 ou 3 átomos de carbono em cada um dos

radicais alquilo, pirrolidina ou piperidina, com adição de cerca de 0,01 a 5 por cento, por mole do composto da fórmula VI aplicado, de um catalisador de complexo de paládio, particularmente cloreto ou acetato de bis-(trifenilfosfina)-paládio(II) ou tetraquis-(trifenilfosfina)-paládio e, eventualmente, sob adição de quantidades catalíticas de iodeto de cobre(I), a cerca de 20° - 80°C.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de fenilacetilenos substituídos da fórmula geral I da reivindicação 1, caracterizado por

R₁ e R₄ terem, nestes compostos, o mesmo significado que acima indicado,

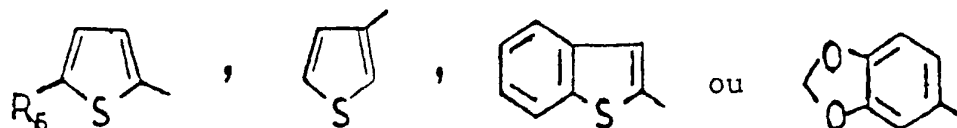
R₃ representar um átomo de hidrogénio ou um radical metilo, e R₂ representar um radical aromático com um ou dois núcleos escolhidos do seguinte grupo de fórmulas



nas quais R₅ representa um átomo de hidrogénio, um grupo metoxi, um radical alquilo, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono, um átomo de flúor ou cloro, ou o grupo trifluorometilo, e onde n significa um número inteiro de 1 a 3,

ou

um radical heterocíclico com um ou dois núcleos que contém enxofre ou oxigénio escolhido, do grupo representado pelas fórmulas



nas quais R₆ representa um átomo de hidrogénio ou um átomo de cloro, ou um grupo metilo.

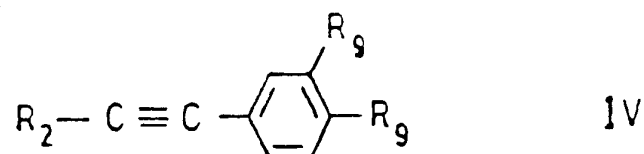
3 - Processo para a preparação dos fenilacetilenos substituídos da fórmula I das reivindicações 1 e 2, onde R₄

significa um grupo amino, de acordo com a reivindicação 1, (i), caracterizado por se transformar o composto da fórmula III

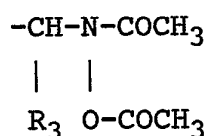
a) com isocianato de trimetilsililo, a temperaturas de 20° a 100°C, e se eliminarem em seguida o grupo trimetilsililo, ou

b) com cianato de potássio ou de sódio em meio ácido, ou com fosgênio ou com um éster alquílico, de cadeia curta, ou benzílico do ácido cloro-fórmico, em presença de um agente neutralizante de ácidos, e se transformar a seguir com amoníaco ou com carbonato de amónio.

4 - Processo para a produção dos fenilacetilenos substituídos da fórmula I das reivindicações 1 e 2, onde R_4 significa um grupo metilo, de acordo com a reivindicação 1 (i), caracterizado por se transformar o composto da fórmula III com um agente de acetilação, e se eliminar o grupo O-acetilo do composto assim obtido da fórmula



na qual um dos radicais R_9 é um átomo de hidrogénio e o outro representa o grupo de fórmula



por hidrólise básica selectiva.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1 (i), caracterizado por se preparar a oxima do composto da fórmula II a temperaturas de cerca de 20° a 60°C.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 1 (i), caracterizado por se reduzir a oxima do composto de fórmula II ao derivado de hidroxilamina de fórmula III, por meio de cianoboro-hidreto de sódio, em presença de ácidos, a temperaturas de cerca de 20° a 60°C.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 1 (i), caracterizado por se reduzir a oxima do composto da fórmula II ao derivado de hidroxilamina de fórmula III, por meio de complexos de borano-aminas, em presença de ácidos, a temperaturas de cerca de 0° a 20°C.

Lisboa, 26 JUL 1991

Por GRÜNENTHAL GMBH

- O AGENTE OFICIAL -

